

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Cancer du sein chez l'homme : particularités, épidémiologie et facteurs de risque

N. CHABBERT-BUFFET ^{1a}, J. GLIGOROV ^{1b}, O. CUSSENOT ^{1c}, A. FAJAC ^{1d},
F. SOUBRIER ², E. TOUBOUL ^{1e}, J. CHOPIER ^{1f}, R. ROUZIER ^{1a},
C. COUTANT ^{1a}, M. ANTOINE ^{1g}, S. UZAN ^{1a}
(Paris)

Résumé

Le cancer du sein chez l'homme est rare, de diagnostic souvent tardif. Le pic de fréquence se situe aux alentours de 70 ans, plus précoce en cas d'association avec un cancer de la prostate, dans un contexte génétique le plus souvent. Les autres principaux facteurs de risque sont hormonaux, environnementaux et iatrogènes (antécédents d'irradiation thoracique). Globalement, on peut comparer le cancer du sein chez l'homme

- 1 - Hôpital Tenon APHP et UPMC - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
- 1a - Service de gynécologie-obstétrique, médecine de la reproduction, centre de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire
- 1b - Service d'oncologie médicale
- 1c - Service d'urologie et centre de suivi des hommes à haut risque de cancer de la prostate
- 1d - Service d'histologie et biologie tumorale
- 1e - Service d'oncologie-radiothérapie
- 1f - Service de radiologie
- 1g - Service d'anatomopathologie
- 2 - Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Laboratoire d'oncogénétique - 47-83 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris

Correspondance : nathalie.chabbert-buffet@tnn.aphp.fr

à celui survenant chez la femme en post-ménopause en termes de pronostic, compte tenu du diagnostic souvent tardif. Il faut toutefois remarquer que la plupart des décisions stratégiques reposent sur des essais effectués chez la femme.

Mots clés : homme, cancer sein, BRCA2, prostate

Déclaration publique d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION [1]

L'incidence du cancer du sein chez l'homme est de 1 pour 100 000 et globalement moins de 1 % de tous les cancers du sein. Le cancer du sein chez l'homme est exceptionnellement bilatéral (0,2 à 2,7 % [2, 3]). L'incidence varie beaucoup selon la région géographique, les zones à plus forte fréquence du cancer du sein sont celles où des pathologies infectieuses endémiques susceptibles d'entraîner des pathologies hépatiques sont observées avec comme conséquence une hyperestrogénie absolue ou relative. Les facteurs génétiques ont été plus récemment identifiés, notamment les mutations de BRCA2. Il faut également noter que l'allongement de la longévité des hommes conduit à une augmentation de la fréquence du cancer du sein.

1. Facteurs génétiques [4]

Une histoire familiale de cancer du sein est observée chez un nombre élevé de patients. Vingt pour cent des hommes présentant un cancer du sein ont un antécédent familial au premier degré, et dix pour cent ont une mutation délétère d'un gène de prédisposition. Les gènes les plus souvent impliqués sont BRCA1, et surtout BRCA2 (4 à 40 % des cancers du sein chez l'homme), l'âge de survenue est précoce (52 ans en moyenne pour BRCA1, 59 ans pour BRCA2), le risque cumulé à 70 ans est de 1,2 % pour BRCA1 et 6,8 % pour BRCA2.

D'autres anomalies sont également impliquées comme le syndrome de Cowden, ou syndrome des hamartomes multiples lié à

une mutation du gène PTEN, ou encore les mutations de TP 53 (impliquées également dans le syndrome de Li Fraumeni) et CHEK2 [5]. Chez les hommes porteurs de mutations de TP 53 la pénétrance est en moyenne plus faible, et le risque cumulé de développer une tumeur est de 41 % à 45 ans et de 73 % sur toute la vie, alors que chez les femmes, il est respectivement de 84 % et pratiquement de 100 % [6].

Le lien entre cancer du sein et cancer de la prostate [7] est plus fréquent chez les patients porteurs d'une mutation BRCA2. Chez ces patients le risque d'observer un cancer de la prostate avant 60 ans est globalement multiplié par 23. Une mutation délétère de BRCA2 est retrouvée chez 2 % des hommes ayant un cancer de la prostate déclaré avant 50 ans. Dans l'expérience de notre centre, 9 mutations ou grands réarrangements du gène BRCA2 ont été mis en évidence pour 204 hommes ayant un cancer de la prostate déclaré avant 50 ans ou une forme familiale de cancer de la prostate avec au moins un cancer de la prostate déclaré avant 50 ans. Un cancer du sein était associé chez 2 hommes porteurs de mutation BRCA2.

Chez les hommes porteurs d'un cancer du sein (et chez les femmes de leur famille), une étude génétique doit être proposée systématiquement puisque le score INSERM obtenu est égal à 4 [8], et a fortiori bien sûr, s'il existe une histoire familiale de cancer du sein.

Chez les patients porteurs d'une mutation BRCA2, la recommandation pour le dépistage du cancer du sein est actuellement de réaliser un examen clinique mammaire une fois par an et un auto-examen plus fréquent. La question de la mammographie et de l'échographie de dépistage est soulevée et il en va de même de l'IRM.

Pour le dépistage du cancer de la prostate, un examen clinique (toucher rectal) et un dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) annuel dès 35 ans sont recommandés. L'utilisation de nouveaux outils diagnostiques des cancers agressifs comme l'IRM dynamique prostatique ou le test PCA3 (marqueur dosable dans les sécrétions prostatiques mélangées à l'urine après massage prostatique) est logique dans cette situation particulière, bien que non documentée.

Ces patients relèvent d'une prise en charge thérapeutique spécifique. En effet, l'hormonothérapie est orientée dans ce contexte particulier [9] de la manière suivante : pour un homme ayant un cancer de la prostate et un cancer du sein justifiant d'un traitement anti-estrogénique, si le traitement du cancer de la prostate justifie un traitement hormonal, le traitement de référence par castration médicale effondre à la fois le taux de testostérone et d'estradiol, l'adjonction d'anti-androgènes à activité estrogénique est à proscrire. Lorsque le traitement du cancer de

la prostate ne justifie pas une déprivation androgénique (cancer traité par chirurgie ou radiothérapie en surveillance), le tamoxifène est à privilégier car les inhibiteurs de l'aromatase augmentent les taux de testostérone physiologiques circulant chez l'homme, néfaste dans un contexte de cancer la prostate.

2. Facteurs de risque liés au mode de vie

Les facteurs d'hyperestrogénie relative ou absolue comme la cirrhose (risque relatif (RR) à 4), l'obésité (RR 2), le syndrome de Klinefelter (RR 20), les antécédents d'oreillons ou de cryptorchidie traitée tardivement, les traitements anti-androgéniques ou estrogéniques augmentent le risque de cancer du sein masculin (Tableau 1).

Tableau 1 - Facteurs de risque de cancer masculin

Facteur de risque	Risque relatif
Syndrome de Klinefelter	50
Cryptorchidie	12
Hernie inguinale ou orchidectomie unie ou bilatérale	2,5
Radiothérapie pour gynécomastie	7
Cirrhose hépatique	4
Antécédents familiaux	2,5
Obésité	2,3
Gynécomastie	1

L'exposition à des radiations est également un facteur de risque (RR 1,8 à 7 en fonction du contexte [10, 11]).

La gynécomastie a été décrite comme un facteur de risque de survenue du cancer du sein. Les données actuelles suggèrent plutôt un terrain à risque commun, sans que la gynécomastie soit un facteur de risque de cancer en soi. Le problème principal est donc de ne pas méconnaître devant une gynécomastie un cancer du sein (Tableau 2) et de réaliser un bilan étiologique minimal (encadré) [12]. La prise en charge de la gynécomastie dépend donc du terrain, et son ablation est recommandée en cas de terrain génétique ou familial à risque.

Tableau 2 - Diagnostic différentiel entre masse bénigne et masse suspecte

Gynécomastie	Cancer
Masse souple	Masse dure
Centrée par le mamelon	Excentrée
Absence de lésion cutanée	Lésion cutanée ou mamelonnaire
Absence d'adénopathie	Adénopathie

Encadré - Bilan d'une gynécomastie [12]

1 - Mammographie +/- échographie : confirmation du diagnostic
2 - Recherche anamnestique et clinique de signes en faveur de : <ul style="list-style-type: none"> - tumeur testiculaire, - syndrome de Cushing, hyperthyroïdie - hépatopathie - néphropathie
3 - En cas de négativité de 2-), faire faire dosages de : <ul style="list-style-type: none"> - testostérone, estradiol, LH <u>le matin</u> - hCG

3. Évolution du niveau de risque

L'incidence du cancer du sein chez l'homme aux États-Unis a augmenté progressivement dans le dernier quart du XX^e siècle, de 1 à 4 % par an environ. Depuis 2000, une stabilisation avec tendance à la décroissance est observée. Cette donnée est intéressante à mettre en parallèle avec les modifications observées chez la femme [13] chez qui la réduction des prescriptions de traitement de la ménopause a été invoquée comme explication. Les effectifs en termes de cancer du sein masculin restent toutefois faibles et doivent inciter à une interprétation prudente.

4. Formes cliniques et histologiques

La forme la plus classique est celle d'un nodule mammaire, rarement douloureux, parfois associé à des modifications de la plaque aréolo-mamelonnaire avec une invagination ou une rétraction, un écoulement, une ulcération.

La maladie de Paget du mamelon est rare. Une adénopathie axillaire est parfois révélatrice, elle est fréquente, ce qui reflète le diagnostic tardif.

Très souvent la méconnaissance du diagnostic conduit à un retard diagnostique qui, dans certaines études, était supérieur à 2 ans. Il semble que ce délai ait évolué favorablement, actuellement à 6 mois dans certaines études [14] mais les stades I et II représentent 50 % des cas et les stades III et IV également.

La forme histologique la plus fréquente est le carcinome canalaire infiltrant (85 à 95 %) [15], les cancers canauxiers *in situ* représentant 5 à 10 %, et 2 à 4 % sont des carcinomes papillaires invasifs.

Les caractéristiques moléculaires des tumeurs ont été évaluées dans de très nombreuses études de petite taille avec des méthodologies hétérogènes. Globalement, les récepteurs hormonaux sont positifs dans plus de 90 % des cas [11, 16, 17], avec des discordances entre études américaines [17] qui retrouvent des taux de tumeurs hormonosensibles équivalents chez les hommes et les femmes, et européennes [16].

Il faut noter que l'on a observé également des récepteurs aux androgènes positifs dans plus de 40 % des cas. L'expression de l'antigène prostatique (PSA) doit être également recherchée, sa positivité est en faveur d'une métastase d'un cancer de la prostate.

La conduite du diagnostic chez l'homme est classique avec la possibilité de réaliser mammographie, échographie, dans certains cas IRM. On peut pratiquer un examen cytologique [18], notre préférence va à la microbiopsie pour la tumeur elle-même et à la cytoponction pour les ganglions axillaires. Il est nécessaire d'effectuer le même bilan d'extension (écho-abdominale, scintigraphie osseuse, scintigraphie au FDG, marqueurs tumoraux) que chez les femmes, avec les mêmes indications.

5. Pronostic et survie

La survie globale est comparable à celle des femmes en termes de taux de survie relative prenant en compte l'âge (plus élevé en moyenne chez les hommes) et l'espérance de vie (réduite par rapport aux femmes). La survie relative à 5 ans est de 96 % pour les stades I, de 84 % pour les stades II, de 52 % pour les stades III et de 4 % pour les stades IV [11]. La place du caractère hormonodépendant dans le pronostic est moins bien connue chez l'homme en raison de données limitées. L'étude de Giordano [19] dans laquelle seule la survie à 5 ans a pu être corrélée au statut en récepteurs stéroïdiens n'a pas montré de

différence. De façon intéressante, alors que le taux de tumeurs hormonodépendantes augmente avec l'âge chez les femmes, il semble stable avec l'âge chez l'homme [20]. Les données sur la surexpression de l'antigène HER2 sont plus limitées encore, allant de 4 [14] à 15 % [16] de tumeurs surexprimant HER2. Les phénotypes « basal-like » et « luminal-like » ont été très peu évalués. Dans l'étude de Ciocca *et al.* [21], sur 32 tumeurs mammaires masculines évaluées 4 avaient un phénotype basal (expression des cytokératines (CK) 5/6 CK 14 et 17), et 28 avaient un phénotype luminal (expression de CK 18 et 19).

La survie tend à s'améliorer progressivement ces dernières années grâce à un diagnostic plus précoce. Les comorbidités sont plus élevées et 40 % des hommes atteints meurent d'une autre cause [11]. En particulier, 20 % d'entre eux ont un second cancer, 1,9 % un deuxième cancer du sein.

CONCLUSION

Le cancer du sein chez l'homme reste beaucoup plus souvent sporadique, même s'il existe des facteurs de risques génétiques.

Il est globalement similaire à celui observé chez la femme, avec une hormonodépendance plus fréquente et un pronostic actuellement globalement moins favorable, notamment en raison des comorbidités et des seconds cancers.

Il faut informer les médecins et les hommes de ce risque.

Un registre national devrait être établi pour permettre de disposer de bases objectives à une réflexion prospective sur le dépistage et la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Bibliographie

- [1] Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:20-6.
- [2] Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C *et al.* Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;73:246-54.
- [3] Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85:629-39.
- [4] Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM *et al.* Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4282-8.
- [5] Escudie P, Monteil-Onteniente S, Gladieff L, Feillel V, Guimbaud R, Favre G *et al.* A novel germline CHEK2 deletion truncating the kinase domain identified in a French family with high-risk of breast/ovarian cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010;120:267-70.
- [6] Brugieres L, Pierron G, Chompret A, Paillerets BB, Di Rocco F, Varlet P *et al.* Incomplete penetrance of the predisposition to medulloblastoma associated with germ-line SUFU mutations. *J Med Genet* 2010;47:142-4.
- [7] Jordan VC. A century of deciphering the control mechanisms of sex steroid action in breast and prostate cancer: the origins of targeted therapy and chemoprevention. *Cancer Res* 2009;69:1243-54.
- [8] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP *et al.* [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer* 2004;91:219-37.
- [9] Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G *et al.* Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:808-15.
- [10] Hoque HM, Kothari A, Hamed H, Fentiman IS. Synchronous bilateral breast cancer in a patient with Klinefelter's syndrome. *Int J Gen Med* 2010;3:19-21.
- [11] Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF *et al.* Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28:2114-22.
- [12] Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-37.
- [13] Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ *et al.* The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.
- [14] Liukkonen S, Saarto T, Maenpaa H, Sjostrom-Mattson J. Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981-2006. *Acta Oncol* 2010;49:322-7.
- [15] Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367:595-604.
- [16] Curigliano G, Colleoni M, Renne G, Mazzarol G, Gennari R, Peruzzotti G *et al.* Recognizing features that are dissimilar in male and female breast cancer: expression of p21Waf1 and p27Kip1 using an immunohistochemical assay. *Annals of Oncology* 2002;13:895-902.
- [17] Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast Cancer in Men. *Annals of Internal Medicine* 2002;137:678-87.
- [18] Wauters CA, Kooistra BW, de Kievit-van der Heijden IM, Strobbe LJ. Is cytology useful in the diagnostic workup of male breast lesions? A retrospective study over a 16-year period and review of the recent literature *Acta Cytol* 2010; 54:259-64.
- [19] Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men. *Cancer* 2004;101:51-7.
- [20] Shak S, Palmer G, Baehner F. Molecular characterization of male breast cancer by standard quantitative RT-PCR: First large genomic study of 347 male breast cancers compared to 82,434 female breast cancers. *J Clin Oncol* 2009;27:abst 549.
- [21] Ciocca V, Bombonati A, Gatalica Z, Pasquale MD, Milos A, Ruiz-Orrico A *et al.* Cytokeratin profiles of male breast cancers. *Histopathology* 2006;49:365-70.